



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 507 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 237/06

A 61 K 31/16

C 07 C 237/08

A 61 K 31/34

C 07 D 307/58

A 61 K 31/38

C 07 D 213/63

A 61 K 31/44

C 07 D 333/32

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 C / 344 386 2

(22) 02. 10. 90

(44) 27. 02. 92

(31) 9007567.2

(32) 04. 04. 90

(33) GB

(71) siehe (73)

(72) Dostert, Philippe, FR; Pevarello, Paolo, IT; Heidempergher, Franco, IT; Varasi, Mario, IT; Bonsignori, Alberto, IT; Roncucci, Romeo, IT

(73) Farmitalia Carlo Erba S. r. l., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, IT

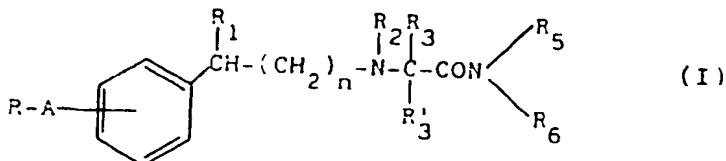
(74) Kraus, Weisert u. Partner, Patent- und Rechtsanwälte, Thomas-Wimmer-Ring 15, W - 8000 München 22, DE

(54) N-Phenylalkyl-substituierte α -Amino-carboxamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate

(55) N-Phenylalkyl-substituierte

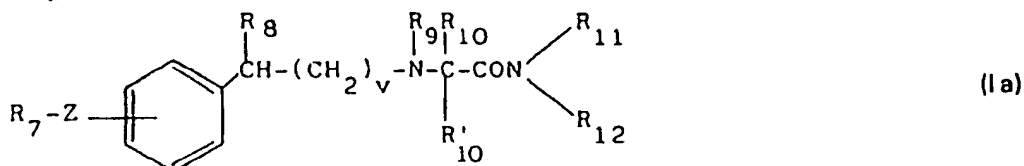
 α -Amino-carboxamidderivate; Verfahren; Herstellung;
pharmazeutische Präparate

(57) Beschrieben werden N-Phenylalkyl-substituierte α -Amino-carboxamidderivate der Formel (I), worin R für C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht; A für eine $-(CH_2)_m-$ oder $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q$ -Gruppe steht, wobei X die Bedeutung $-O-$, $-S-$ oder $-NR_4-$ hat; R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , n, m, p und q wie hierin definiert sind; und R_5 und R_6 jeweils unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder C_1 - C_8 -Alkyl stehen, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Diese Verbindungen sind gegenüber dem zentralen Nervensystem aktiv, und sie können als anti-epileptische, anti-Parkinson-, neuroprotektive, antidepressive, anti-spastische und/oder hypnotische Mittel für Säugetiere verwendet werden. Beschrieben wird ebenfalls die Herstellung der genannten Verbindungen. Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel (Ia),



worin

R_7 für C_1 - C_8 -Alkyl; einen C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring; oder einen Phenylring, der unsubstituiert ist, oder durch 1 bis 4 Substituenten unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, steht;
 Z für eine $-(CH_2)_r$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe steht, worin r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und Y die Bedeutung $-O-$, $-S-$ oder $-NR_{13}-$ hat, wobei R_{13} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet;
 v den Wert 0 oder 1 hat;

R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkoxy stehen;

R_{10} für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, das unsubstituiert ist, oder durch Hydroxy oder einen Phenylring, der gegebenenfalls durch 1 bis 4 Substituenten unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, substituiert ist, steht;

R'_{10} für Wasserstoff steht; oder R_{10} und R'_{10} zusammengekommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C_3 - C_6 -Cycloalkylring bilden;

R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen;

und wobei a) wenn R_7 C_1 - C_8 -Alkyl ist, dann Z eine $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe ist, worin beide von s und t den Wert 0 haben und Y wie oben definiert ist; und wobei b) wenn R_7 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl hat, und zur gleichen Zeit Z eine $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe ist, worin beide von s und t den Wert 0 haben, und $Y-O-$ ist, R_{10} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist, R'_{10} Wasserstoff ist, oder R_{10} und R'_{10} zusammengekommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C_3 - C_6 -Cycloalkylring bilden, und v , R_9 , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann I. a für C_1 - C_4 -Alkyl steht; und wobei c) wenn Z eine Gruppe $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ ist, worin s , t und Y wie oben definiert sind, und zur gleichen Zeit R_7 ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring ist, oder ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, R_{10} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist, R'_{10} Wasserstoff ist, und v , R_8 und R_9 wie oben definiert sind, dann mindestens eine der Gruppen R_{11} und R_{12} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und wobei d) wenn R_7 Phenyl ist, das unsubstituiert ist, oder durch 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und C_1 - C_6 -Alkyl, substituiert ist, und zur gleichen Zeit Z eine $-CH(R_{14})-$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe ist, worin R_{14} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist, $Y-O-$ oder $-S-$ ist, und s und t beide den Wert 0 haben, R_8 und R_9 Wasserstoff sind, v den Wert 0 hat, und R_{10} , R'_{10} , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_{10} eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder unsubstituiertes C_1 - C_4 -Alkyl hat; sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß in der Formel (Ia)

R_7 ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl und Trifluormethyl, substituiert ist; Z für eine $-(CH_2)_r$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe steht, worin r den Wert 1 oder 2 hat, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0, 1 oder 2 hat, und Y die Bedeutung $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ hat;
 v den Wert 0 oder 1 hat;

R_8 und R_9 , unabhängig voneinander, jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen;

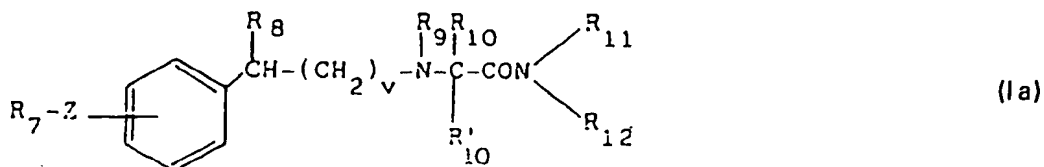
R_{10} für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, steht; R'_{10} für Wasserstoff steht;

R_{11} und R_{12} , jeweils unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen;

und wobei a) wenn Z eine Gruppe $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ ist, worin s , t und Y wie oben definiert sind, und zur gleichen Zeit R_7 ein Phenylring wie oben definiert ist, R_{10} Wasserstoff oder unsubstituiertes C_1 - C_4 -Alkyl ist, v , R_8 und R_9 wie oben definiert sind, dann mindestens eine der Gruppen R_{11} und R_{12} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat; und worin b) wenn R_7 ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und C_1 - C_4 -Alkyl,

substituiert ist, und zur gleichen Zeit Z eine $-\text{CH}(\text{R}_{14})-$ oder $-(\text{CH}_2)_t-$ -Gruppe ist, worin R_{14} für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, Y für $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ steht, und s und t beide den Wert 0 haben, R_8 und R_9 Wasserstoff sind, v den Wert 0 hat, und R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_{10} für C_1 - C_4 -Alkyl, das durch Hydroxy substituiert ist, steht.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ia)



worin

R_7 für C_1 - C_8 -Alkyl; einen C_3 - C_8 -Cycloalkyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring; oder einen Phenylring, der unsubstituiert ist, oder durch 1 bis 4 Substituenten unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, steht;

Z für eine $-(\text{CH}_2)_s-$ oder $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}-(\text{CH}_2)_t-$ -Gruppe steht, worin r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und Y die Bedeutung $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}_{13}-$ hat, wobei R_{13} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet; v den Wert 0 oder 1 hat;

R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen;

R_{10} für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, das unsubstituiert ist, oder durch Hydroxy oder einen Phenylring, der gegebenenfalls durch 1 bis 4 Substituenten unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, substituiert ist, steht;

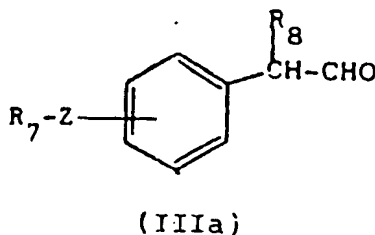
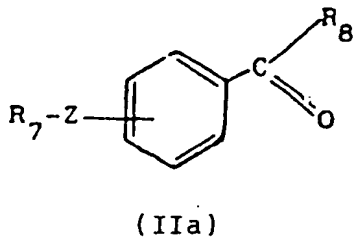
R'_{10} für Wasserstoff steht; oder R_{10} und R'_{10} zusammengekommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C_3 - C_6 -Cycloalkylring bilden;

R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen;

und wobei a) wenn R_7 C_1 - C_8 -Alkyl ist, dann Z eine $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}-(\text{CH}_2)_t-$ -Gruppe ist, worin beide von s und t den Wert 0 haben und Y wie oben definiert ist; und wobei b) wenn R_7 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl hat, und zur gleichen Zeit Z eine $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}-(\text{CH}_2)_t-$ -Gruppe ist, worin beide von s und t den Wert 0 haben, und Y $-\text{O}-$ ist, R_{10} Wasserstoff ist, oder R_{10} und R'_{10} zusammengekommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C_3 - C_6 -Cycloalkylring bilden, und v, R_8 , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_8 für C_1 - C_4 -Alkyl steht; und wobei c) wenn Z eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}-(\text{CH}_2)_t-$ ist, worin s, t und Y wie oben definiert sind, und zur gleichen Zeit R_7 ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring ist, oder ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, R_{10} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist, R'_{10} Wasserstoff ist, und v, R_8 und R_9 wie oben definiert sind, dann mindestens eine der Gruppen R_{11} und R_{12} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und wobei d) wenn R_7 Phenyl ist, das unsubstituiert ist, oder durch 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und C_1 - C_6 -Alkyl, substituiert ist, und zur gleichen Zeit Z eine $-\text{CH}(\text{R}_{14})-$ oder $-(\text{CH}_2)_s-\text{Y}-(\text{CH}_2)_t-$ -Gruppe ist, worin R_{14} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist, Y $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ ist, und s und t beide den Wert 0 haben, R_8 und R_9 Wasserstoff sind, v den Wert 0 hat, und R_{10} , R'_{10} , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_{10} eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder unsubstituiertes C_1 - C_4 -Alkyl hat; sowie der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon;

gekennzeichnet dadurch, daß man

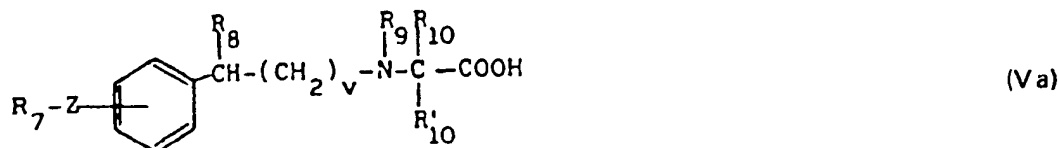
a) eine Verbindung der Formel (IIa) oder (IIIa),



worin R_7 , R_8 und Z wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV a):



worin R_9 , R_{10} , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, und beide Gruppen R_{11} und R_{12} nicht eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe sind, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (Ia), bei der v den Wert 0 oder 1 hat, und R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, und nicht beide C_1 - C_6 -Alkyl sind, umsetzt; oder
b) eine Verbindung der Formel (Va) oder einen Alkylester davon:



worin R_7 , Z , R_8 , R_9 , R_{10} , R'_{10} und v wie oben definiert sind, mit einem Amin der Formel (VIa):



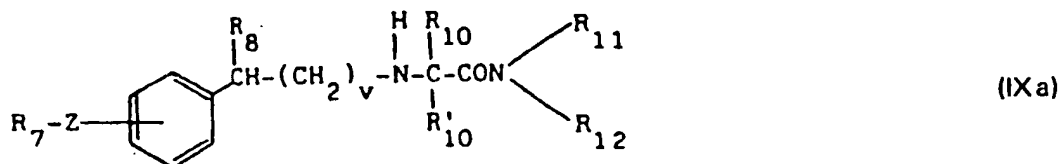
worin R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, umsetzt; oder
c) eine Verbindung der Formel (VIIa)



worin R_7 , Z , R_8 , v und R_9 wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (VIIIa):



worin W ein Halogenatom ist und R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind; unter Erhalt einer Verbindung der Formel (Ia) umsetzt, bei der R_{10} und R'_{10} beide Wasserstoff sind; oder
d) eine Verbindung der Formel (IXa)



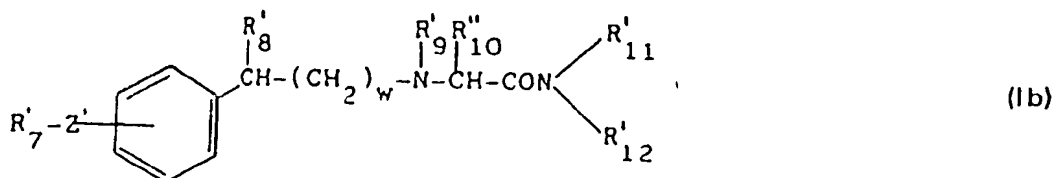
worin R_7 , Z , R_8 , v , R_{10} , R'_{10} , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (X) oder (XI)



worin W ein Halogenatom ist; R_9'' für C_1 - C_4 -Alkyl steht und R_9''' für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (Ia), bei der R_9 für C_1 - C_4 -Alkyl steht, umsetzt; und,

gewünschtenfalls, eine Verbindung der Formel (Ia) in eine andere Verbindung der Formel (Ia) umwandelt und/oder, gewnschtenfalls, eine Verbindung der Formel (Ia) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz umwandelt und/oder, gewnschtenfalls, ein Salz in eine freie Verbindung umwandelt und/oder, gewnschtenfalls ein Gemisch aus Isomeren der Verbindungen der Formel (Ia) in die einzelnen Isomeren auftrennt.

4. Verbindung der Formel (Ib)



worin

R'7 für einen Phenylring steht, der unsubstituiert ist, oder durch ein Halogenatom substituiert ist;
Z' für eine $-(CH_2)_r-$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe steht, worin r den Wert 1 hat, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 oder 1 hat, und Y für $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ steht;

R'8 für Wasserstoff steht;

w den Wert 0 hat;

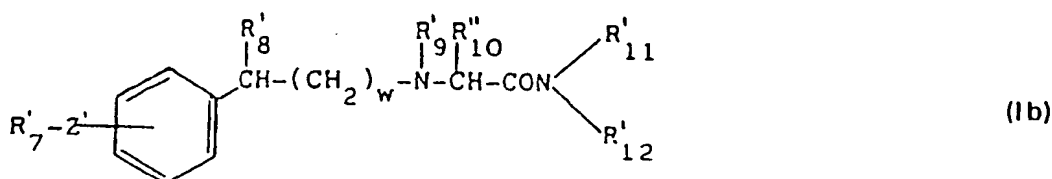
R'9 für Wasserstoff oder Methyl steht;

R''10 für Wasserstoff oder Methyl steht;

R'11 und R'12 für Wasserstoff stehen;

sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ib)



worin

R'7 für einen Phenylring steht, der unsubstituiert ist, oder durch ein Halogenatom substituiert ist;
Z' für eine $-(CH_2)_r-$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t$ -Gruppe steht, worin r den Wert 1 hat, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 oder 1 hat, und Y für $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ steht;

R'8 für Wasserstoff steht;

w den Wert 0 hat;

R'9 für Wasserstoff oder Methyl steht;

R''10 für Wasserstoff oder Methyl steht;

R'11 und R'12 für Wasserstoff stehen;

sowie der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, gekennzeichnet dadurch, daß man

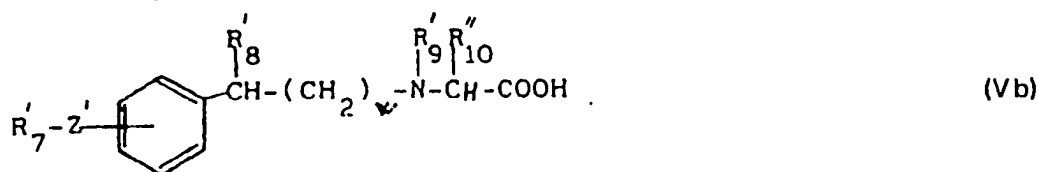
a) eine Verbindung der Formel (IIb)



worin R'7, R'8 und Z wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IVb):



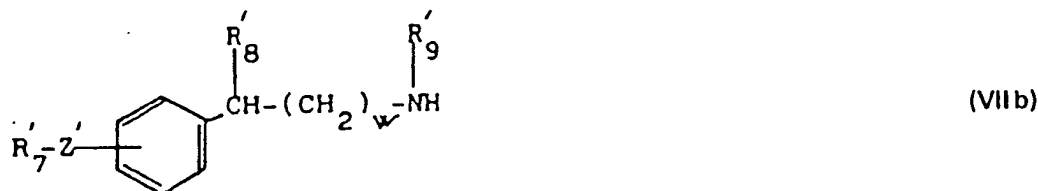
worin R'_9 , R''_{10} , R'_{11} und R'_{12} wie oben definiert sind, umgesetzt; oder
b) eine Verbindung der Formel (Vb) oder einen Alkylester davon



worin R'_7 , Z' , R'_8 , R'_9 , R''_{10} , und W wie oben definiert sind, mit einem Amin der Formel (VIb)



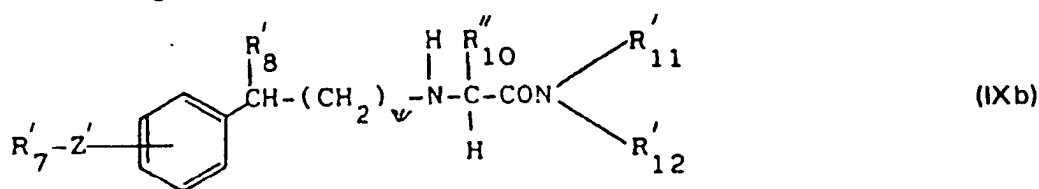
worin R'_{11} und R'_{12} wie oben definiert sind, umgesetzt; oder
c) eine Verbindung der Formel (VIIb)



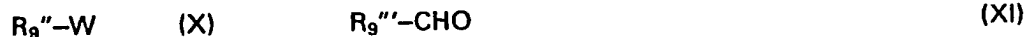
worin R'_7 , Z' , R'_8 , w und R'_9 wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (VIIIb)



worin W ein Halogenatom ist und R'_{11} und R'_{12} wie in Anspruch 9 definiert sind, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (Ib), worin R''_{10} für Wasserstoff steht, umgesetzt; oder
d) eine Verbindung der Formel (IXb)

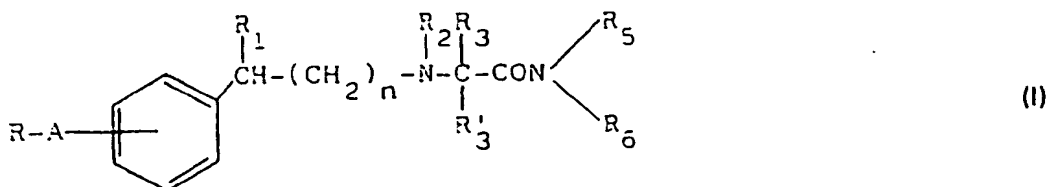


worin R'_7 , Z' , R'_8 , w , R''_{10} , R'_{11} und R'_{12} wie in Anspruch 9 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (X) oder (XI)



worin W ein Halogenatom ist; R''_9 für C_1 - C_4 -Alkyl steht und R'''_9 für Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl steht, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (Ib), bei der R'_9 für C_1 - C_4 -Alkyl steht, umgesetzt; und, gewünschtenfalls, eine Verbindung der Formel (Ib) in eine andere Verbindung der Formel (Ib) umwandelt und/oder, gewünschtenfalls, eine Verbindung der Formel (Ib) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz umwandelt und/oder, gewünschtenfalls, ein Salz in eine freie Verbindung umwandelt und/oder, gewünschtenfalls ein Gemisch aus Isomeren von Verbindungen der Formel (Ib) in die einzelnen Isomeren auftrennt.

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Verbindung der Formel (Ia) aus:
- 2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-(4-Benzylbenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylacetamid;
 - 2-(4-Phenylbenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[4-(2-Phenylethyl)benzyl]aminopropionamid;
 - 2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid;
 - 2-(4-Benzylbenzyl)amino-N-methylpropionamid;
- die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, ausgewählt ist.
7. Verbindung nach Anspruch 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Verbindung der Formel (Ib) aus:
- 2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid;
 - 2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid;
 - 2-[N-(4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]aminoacetamid;
 - 2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid;
 - 2-(4-Phenylbenzyl)aminopropionamid;
 - 2-(4-Benzylthiobenzyl)aminopropionamid;
- die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, ausgewählt ist.
8. Pharmazeutisches Präparat, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, 4, und 6 bis 7 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, zusammen mit einem geeigneten Träger und/oder Verdünnungsmittel enthält.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



worin

R für C₁-C₈-Alkyl; einen C₃-C₈-Cycloalkyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring; oder einen Phenylring, der unsubstituiert ist oder durch 1 bis 4 Substituenten unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, steht;

A für eine -(CH₂)_m- oder -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-Gruppe steht, worin m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, eines von p und q den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und X die Bedeutung -O-, -S- oder -NR₄- hat, worin R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; n den Wert 0 oder 1 hat;

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen; R₃ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das unsubstituiert ist oder durch Hydroxy oder einen Phenylring, der gegebenenfalls durch 1 bis 4 Substituenten unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und Trifluormethyl substituiert ist, substituiert ist, stehen;

R'₃ für Wasserstoff steht; oder R₃ und R'₃ zusammengenommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C₃-C₈-Cycloalkylring bilden;

R₅ und R₆ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen; und wobei, wenn R die Bedeutung C₁-C₈-Alkyl hat, dann A eine -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-Gruppe ist, worin p und q beide den Wert 0 haben und X wie oben definiert ist;

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats zur Verwendung als anti-epileptisches, anti-Parkinson-, neuroprotektives, anti-depressives, anti-spastisches und/oder hypnotisches Mittel.

10. Verwendung nach Anspruch 9, gekennzeichnet dadurch, daß
 - R ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und Trifluormethyl substituiert ist;
 - A für eine $-(CH_2)_m-$ oder $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ Gruppe steht, wobei m den Wert 1 oder 2 hat, eines von p und q den Wert 0 hat und das andere den Wert 0, 1 oder 2 hat, und X für $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ steht; n den Wert 0 oder 1 hat;
 - R₁ und R₂, unabhängig voneinander, jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;
 - R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, steht;
 - R'₃ für Wasserstoff steht; und
 - R₅ und R₆, jeweils unabhängig voneinander, für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen.
11. Verwendung nach Anspruch 9, gekennzeichnet dadurch, daß
 - R ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist oder durch Halogen substituiert ist;
 - A für eine $-(CH_2)_m-$ oder $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ Gruppe steht, worin m den Wert 1 oder 2 hat; eines von p und q den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 oder 1 hat, und X für $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ steht; n den Wert 0 hat;
 - R₁ für Wasserstoff steht;
 - R₂ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;
 - R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, steht;
 - R'₃ für Wasserstoff steht; und
 - R₅ und R₆, unabhängig voneinander, jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht.
12. Verwendung nach Anspruch 9, gekennzeichnet dadurch, daß die genannte Verbindung aus:
 - 2-(4-Benzoyloxybenzyl)aminopropionamid;
 - 2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 - 2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-(4-Benzylaminobenzyl)aminopropionamid;
 - 2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 - 2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-(4-Benzoyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 - 2-[N-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]-N-methyl]aminoacetamid;
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylacetamid;
 - 2-(4-Phenylloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 - 2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid;
 - 2-[4-(2-Phenylethyl)benzyl]aminopropionamid;
 - 2-(4-Phenylloxymethylbenzyl)aminopropionamid;
 - 2-(4-Benzylthiobenzyl)aminopropionamid;
 - 2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid;
 - 2-(4-Benzoyloxybenzyl)amino-N-methylpropionamid; und
 - 2-[4-(3-Chlorbenzyl)-oxybenzyl]aminoacetamid;
 die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, ausgewählt ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft N-Phenylalkyl-substituierte α -Amino-carboxamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate.

N-substituierte α -Amino-carboxamidderivate mit pharmakologischen Eigenschaften sind bereits aus der GB-PS 1 140 748 bekannt. Die darin beschriebenen Verbindungen sind zur Behandlung und Prophylaxe von solchen Erkrankungen, wie koronaren Arterienerkrankungen und Atherosklerose, geeignet. Sie sind weiterhin zur Behandlung von entzündlichen Zuständen, wie rheumatoide Arthritis, geeignet.

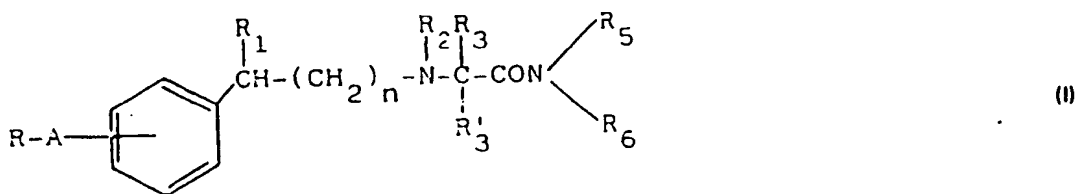
Aus der EP-A-0038758 sind weitere substituierte Aminosäurederivate bekannt, die Enkephalin-Hemmer, Analgetika und Hypotensiva darstellen.

Weitere substituierte Glycin- und Alaninderivate werden schließlich in der US-A-4049663 beschrieben. Die Verbindungen gemäß dieser Durckschrift haben Eignung als orale Analgetika.

Es wurde nun gefunden, daß N-Phenylalkyl-substituierte α -Amino-carboxamidderivate der allgemeinen Formel (I), wie hierin definiert, und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, als anti-epileptische, anti-Parkinson, neuroprotektive, anti-depressive, anti-spastische und/oder hypnotische Mittel, geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel (I), wie hierin definiert, und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung dieser Verbindungen als anti-epileptische, anti-Parkinson, neuroprotektive, anti-depressive, antispastische und/oder hypnotische Mittel, sowie pharmazeutische Präparate, die die genannten Verbindungen oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon enthalten. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der genannten Verbindungen der Formel (I) und der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Verwendung als anti-epileptische, anti-Parkinson, neuroprotektive, anti-depressive, anti-spastische und/oder hypnotische Mittel.

Die Verbindungen der Formel (I) haben die folgende allgemeine Formel:



worin

R für C₁-C₈-Alkyl; einen C₃-C₈-Cycloalkyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring; oder einen Phenylring, der unsubstituiert ist oder durch 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und Trifluormethyl, substituiert ist, steht;

A für eine -(CH₂)_m- oder -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-Gruppe steht, worin m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, eines von p und q den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und X die Bedeutung -O-, -S- oder -NR₄- hat, worin R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

n den Wert 0 oder 1 hat;

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen; R₃ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das unsubstituiert ist oder durch Hydroxy oder einen Phenylring, der gegebenenfalls durch 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und Trifluormethyl, substituiert ist, stehen;

R'₃ für Wasserstoff steht; oder R₃ und R'₃ zusammengekommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C₃-C₆-Cycloalkylring bilden;

R₅ und R₆ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen; und wobei, wenn R die Bedeutung C₁-C₆-Alkyl hat, dann A eine -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-Gruppe ist, worin p und q beide den Wert 0 haben und X wie oben definiert ist.

Die Verbindungen und ihre Salze werden nachstehend als die „aktiven Wirkstoffe“ und als die „erfindungsgemäßen Verbindungen“ bezeichnet.

Die vorliegende Erfindung schließt alle möglichen optischen Isomeren der Verbindungen der Formel (I) und ihre Gemische sowie die Metaboliten der Verbindungen der Formel (I) ein. Die vorliegende Erfindung schließt in ihrem Rahmen auch die pharmazeutisch annehmbaren Biovorläufer und Prodrugs der Verbindungen der Formel (I) ein, d. h. Verbindungen, die eine, gegenüber der Formel (I) verschiedene, Formel haben, jedoch nichtsdestoweniger direkt oder indirekt in vivo in eine Verbindung der Formel (I) nach Verabreichung an den Menschen umgewandelt werden.

Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z. B. Salpetersäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Perchlorsäure, und Phosphorsäure, oder organischen Säuren, z. B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure und Salicylsäure ein.

Die Alkyl-, Alkylamino-, Alkylthio- und Alkoxygruppen können verzweigte oder geradkettige Gruppen sein. Wenn beide Gruppen R₅ und R₆ Alkylgruppen sind, dann kann die Alkylgruppe für R₅ gleich oder verschieden sein wie die Alkylgruppe für R₆. Ein Halogenatom ist vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor.

Eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist vorzugsweise eine C₁-C₆-Alkylgruppe.

Eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist vorzugsweise eine C₁-C₄-Alkylgruppe.

Eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

Eine C₁-C₆-Alkoxygruppe ist z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy.

Eine C₃-C₆-Cycloalkylgruppe ist vorzugsweise eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe.

Ein C₃-C₆-Cycloalkylring ist vorzugsweise ein Cyclopropyl- oder Cyclopentylring.

Ein Thienylring ist z. B. ein 2- oder 4-Thienylring.

Ein Pyridylring ist z. B. ein 2-, 3- oder 4-, insbesondere ein 3-Pyridylring.

Ein Furylring ist z. B. ein 2- oder 3-Furylring.

Ein substituierte Phenylring ist vorzugsweise durch einen oder zwei Substituenten substituiert, die unabhängig voneinander aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählt sind.

Wenn in einer -(CH₂)_m-, -(CH₂)_p- oder -(CH₂)_q-Gruppe m, p und/oder q höher als 1 sind, dann kann eine solche Gruppe eine verzweigte oder gerade Alkylkette sein. Eine -(CH₂)_m-Gruppe ist z. B. eine -CH(R₁₄)-Gruppe, worin R₁₄ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht, oder sie ist eine -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-Gruppe.

Eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die durch Hydroxy substituiert ist, ist vorzugsweise eine Hydroxymethyl- oder 1-Hydroxyethylgruppe.
 Eine C₁-C₄-Alkylgruppe, die durch einen Phenylring substituiert ist, ist vorzugsweise eine Benzyl- oder Phenethylgruppe.

m hat vorzugsweise den Wert 1 oder 2.

p und q sind jeweils eine ganze Zahl von 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2.

Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin

R für einen Phenylring steht, der unsubstituiert ist, oder durch einen oder zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und Trifluormethyl ausgewählt sind;

A für eine -(CH₂)_m- oder -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-Gruppe steht, worin m den Wert 1 oder 2 hat, eines von p und q den Wert 0 hat und das andere den Wert 0, 1 oder 2 hat, und X die Bedeutung -O-, -S- oder -NH- hat;

n den Wert 0 oder 1 hat;

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen;

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist;

R₃ für Wasserstoff steht;

R₅ und R₆ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Mehr bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin

R für einen Phenylring steht, der unsubstituiert ist oder durch Halogen substituiert ist;

A für eine -(CH₂)_m- oder -(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-Gruppe steht, worin m den Wert 1 oder 2 hat; eines von p und q den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 oder 1 hat, und X für -O-, -S- oder -NH- steht;

n den Wert 0 hat;

R₁ für Wasserstoff steht;

R₂ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, steht;

R₃ für Wasserstoff steht;

R₅ und R₆ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl stehen;

sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Beispiele für besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind die folgenden:

2-[4-Benzoyloxybenzyl]aminopropionamid;

2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-Benzylaminobenzyl]aminopropionamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-Benzoyloxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;

2-[N-(4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]aminoacetamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylacetamid;

2-[4-Phenylloxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-Benzylbenzyl]aminopropionamid;

2-[4-(2-Phenylethyl)benzyl]aminopropionamid;

2-[4-Phenylloxymethylbenzyl]aminopropionamid;

2-[4-Benzylthiobenzyl]aminopropionamid;

2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid;

2-[4-Benzoyloxybenzyl]amino-N-methylpropionamid;

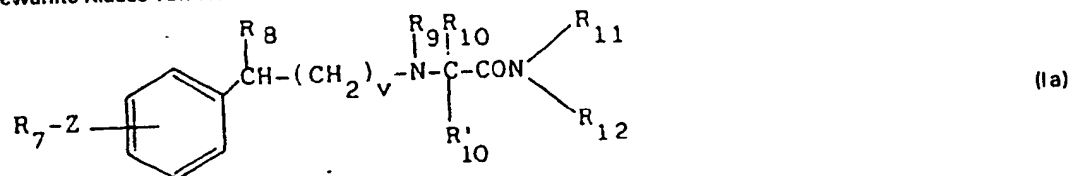
2-[4-(3-Chlorbenzyl)-oxybenzyl]aminoacetamid;

die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Unter Berücksichtigung der oben angegebenen Druckschriften nach dem Stand der Technik scheint es klar zu sein, daß einige Verbindungen, die unter die obige allgemeine Formel (I) fallen, von den allgemeinen Formeln einiger der genannten

Druckschriften umfaßt werden, jedoch in diesen Druckschriften nicht speziell genannt werden, während andererseits andere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) von den vorstehend genannten Druckschriften nicht umfaßt werden.

Eine ausgewählte Klasse von Wirkstoffen der Formel (I) entspricht der Formel (Ia)



worin

R₇ für C₁-C₆-Alkyl; einen C₃-C₆-Cycloalkyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring; oder einen Phenylring, der unsubstituiert ist, oder durch 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und Trifluormethyl, substituiert ist, steht;

Z für eine $-(CH_2)_r-$ oder $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_t-$ -Gruppe steht, worin r eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 hat oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und Y die Bedeutung $-O-$, $-S-$ oder $-NR_{13}-$ hat, wobei R_{13} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet; v den Wert 0 oder 1 hat;

R_8 und R_9 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl stehen;

R_{10} für Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, das unsubstituiert ist, oder durch Hydroxy oder einen Phenylring, der gegebenenfalls durch 1 bis 4 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl, substituiert ist, substituiert ist, steht;

R'_{10} für Wasserstoff steht; oder R_{10} und R'_{10} zusammengenommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C_3-C_6 -Cycloalkylring bilden;

R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen;

und wobei a) wenn R_7 C_1-C_6 -Alkyl ist, dann Z eine $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ -Gruppe ist, worin beide von s und t den Wert 0 haben und Y wie oben definiert ist; und worin b) wenn R_7 die Bedeutung C_1-C_6 -Alkyl hat, und zur gleichen Zeit Z eine $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ -Gruppe ist, worin beide von s und t den Wert 0 haben, und $Y-O-$ ist, R_{10} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl ist, R'_{10} Wasserstoff ist, oder R_{10} und R'_{10} zusammengenommen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatom einen C_3-C_6 -Cycloalkylring bilden, und v, R_8 , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_8 für C_1-C_4 -Alkyl steht; und wobei c) wenn Z eine Gruppe $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ ist, worin s, t und Y wie oben definiert sind, und zur gleichen Zeit R_7 ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring ist, oder ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und Trifluormethyl, substituiert ist, R_{10} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl ist, R'_{10} Wasserstoff ist, und v, R_8 und R_9 wie oben definiert sind, dann mindestens eine der Gruppen R_{11} und R_{12} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, und wobei d) wenn R_7 Phenyl ist, das unsubstituiert ist, oder durch 1 bis 4 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und C_1-C_6 -Alkyl, substituiert ist, und zur gleichen Zeit Z eine $-CH(R_{14})-$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ -Gruppe ist, worin R_{14} Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl ist, $Y-O-$ oder $-S-$ ist, und s und t beide den Wert 0 haben, R_8 und R_9 Wasserstoff sind, v den Wert 0 hat, und R_{10} , R'_{10} , R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_{10} eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder unsubstituiertes C_1-C_4 -Alkyl hat; sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Die Verbindungen der Formel (Ia) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, die neu sind, sind gleichfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (Ia) und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten.

Die bevorzugten Werte bzw. Definitionen der Substituenten R, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_5 und R_6 im Zusammenhang mit der oben angegebenen Formel (I), treffen auch auf die entsprechenden Substituenten R_7 , Z, R_8 , R_9 , R_{10} , R'_{10} , R_{11} und R_{12} im Zusammenhang mit der Formel (Ia) zu. In besonderer Analogie, wenn in einer $-(CH_2)_r-$, $-(CH_2)_s-$ oder $-(CH_2)_t-$ -Gruppe r, s und/oder t größer als 1 sind, dann kann eine derartige Gruppe eine verzweigte oder gerade Alkylkette sein. Eine $-(CH_2)_t-$ -Gruppe ist gleichermaßen z.B. eine $-CH(R_{14})-$ -Gruppe, worin R_{14} wie oben definiert ist, oder eine $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ -Gruppe.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (Ia), wie oben definiert, sind solche, bei denen

R_7 ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C_1-C_4 -Alkyl und Trifluormethyl, substituiert ist; Z für eine $-(CH_2)_r-$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ -Gruppe steht, worin r den Wert 1 oder 2 hat, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0, 1 oder 2 hat, und Y die Bedeutung $-O-$, $-S-$ oder $-NH-$ hat; v den Wert 0 oder 1 hat;

R_8 und R_9 unabhängig voneinander, jeweils für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl stehen;

R_{10} für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, steht; R'_{10} für Wasserstoff steht;

R_{11} und R_{12} jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl stehen;

und wobei a) wenn Z eine Gruppe $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ ist, worin s, t und Y wie oben definiert sind, und zur gleichen Zeit R_7 ein Phenylring wie oben definiert ist, R_{10} Wasserstoff oder unsubstituiertes C_1-C_4 -Alkyl ist, v, R_8 und R_9 wie oben definiert sind, dann mindestens eine der Gruppen R_{11} und R_{12} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat; und worin b) wenn R_7 ein Phenylring ist, der unsubstituiert ist, oder durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus Halogen und C_1-C_4 -Alkyl, substituiert ist, und zur gleichen Zeit Z eine $-CH(R_{14})-$ oder $-(CH_2)_s-Y-(CH_2)_t-$ -Gruppe ist, worin R_{14} für Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl steht, Y für $-O-$ oder $-S-$ steht, und s und t beide den Wert 0 haben, R_8 und R_9 Wasserstoff sind, v den Wert 0 hat, und R_{11} und R_{12} wie oben definiert sind, dann R_{10} für C_1-C_4 -Alkyl, das durch Hydroxy substituiert ist, steht; sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Bevorzugte Beispiele von speziellen Verbindungen der Formel (Ia) sind die folgenden:

2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-(4-Benzylloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylacetamid;

2-(4-Phenylloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

2-[2-(2-Phenylethyl)benzyl]aminopropionamid;

2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid;

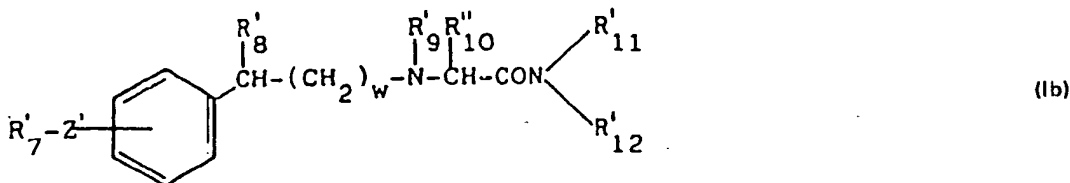
2-(4-Benzylloxybenzyl)amino-N-methylpropionamid;

die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

Keine der hierin speziell als einzige chemische Einheit angegebenen Verbindungen der Formel (I), die obgleich von den allgemeinen Formeln der Druckschriften nach dem Stand der Technik umfaßt, ist jemals in irgendeiner der genannten Druckschriften speziell beschrieben worden. Diese neuen chemischen Verbindungen und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon sind daher ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Beispiele für solche neuen Verbindungen sind die folgenden:

2-(4-Benzoyloxybenzyl)aminopropionamid;
 2-(4-Chlorbenzyl)oxybenzyl)aminopropionamid;
 2-(4-Benzylaminobenzyl)aminopropionamid;
 2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid;
 2-[N-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]-N-methyl]aminoacetamid;
 2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid;
 2-(4-Phenylloxymethylbenzyl)aminopropionamid;
 2-(4-Benzylthiobenzyl)aminopropionamid;
 die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.
 Diese neuen chemischen Verbindungen können durch die folgende allgemeine Formel (Ib) dargestellt werden:



angegeben werden, worin

R₇ für einen Phenylring steht, der unsubstituiert ist, oder durch ein Halogenatom substituiert ist;
 Z' für eine -(CH₂)_r- oder -(CH₂)_s-Y-(CH₂)_t-Gruppe steht, worin r den Wert 1 hat, eines von s und t den Wert 0 hat und das andere den Wert 0 oder 1 hat, und Y für -O-, -S- oder -NH- steht;

R₈ für Wasserstoff steht;

w den Wert 0 hat;

R₉ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R₁₀ für Wasserstoff oder Methyl steht;

R₁₁ und R₁₂ für Wasserstoff stehen.

Die Verbindungen der Formel (Ib) und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon sind ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

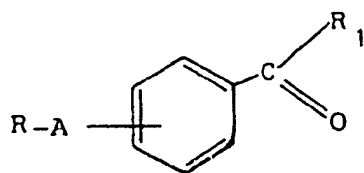
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (Ib) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, und zwar insbesondere eine Verbindung, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

2-(4-Benzoyloxybenzyl)aminopropionamid;
 2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-(4-Benzylaminobenzyl)aminopropionamid;
 2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
 2-[N-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]-N-methyl]aminoacetamid;
 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid;
 2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid;
 2-(4-Phenylloxymethylbenzyl)aminopropionamid;
 2-(4-Benzylthiobenzyl)aminopropionamid;

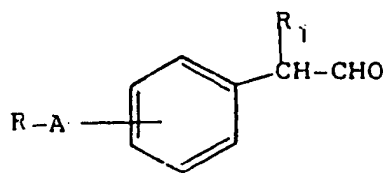
die, wenn es der Fall ist, entweder als einzige (S)- oder (R)-Isomere oder als Gemisch davon vorliegen, sowie die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon, enthalten.

Die N-Phenylalkyl-substituierten α-Amino-carboxamiderivate der Formel (I) können durch das nachstehend angegebene Analogieverfahren hergestellt werden. Die Derivate der Formel (Ia) können in der gleichen Weise unter Verwendung der Ausgangsverbindungen (IIa) bis (IXa), (X) und (XI) hergestellt werden, wobei die Symbole R₇ bis R₁₂, R₁₀, Z und v die Symbole R, R₁ bis R₆, R₈, R₉, A und n in den Verbindungen (II) bis (IX) ersetzen. Die Derivate der Formel (Ib) können ebenfalls nach dem gleichen Weg, unter Verwendung der Ausgangsverbindungen (IIb) und (IVb) bis (IXb), (X) und (XI) hergestellt werden, wobei die Symbole R₇ bis R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, Z' und w die Symbole R, R₁ bis R₆, R₈, A und n in den Verbindungen (II) und (IV) bis (IX) ersetzen, und das R₃ entsprechende Symbol H ist. Das Analogieverfahren zur Herstellung der Derivate der Formel (I) umfaßt die Stufen:

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) oder (III)



(II)



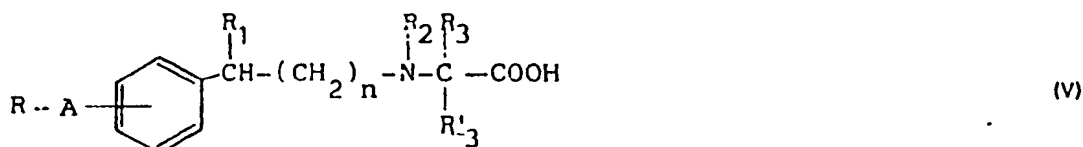
(III)

worin R, R₁ und A wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV)



worin R₂, R₃ und R'₃ wie oben definiert sind, und R₅ und R₆ wie oben definiert sind, jedoch nicht beide eine C₁-C₆-Alkylgruppe sind, unter Erhalt einer erfindungsgemäßen Verbindung, bei der n den Wert 0 oder 1 hat, und R₅ und R₆ wie oben definiert sind, jedoch nicht beide C₁-C₆-Alkyl sind; oder

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel (V) oder eines Alkylesters davon



worin R, A, R₁, R₂, R₃, R'₃ und n wie oben definiert sind, mit einem Amin der Formel (VI)



worin, R₅ und R₆ wie oben definiert sind; oder

c) Umsetzung einer Verbindung der Formel (VII)

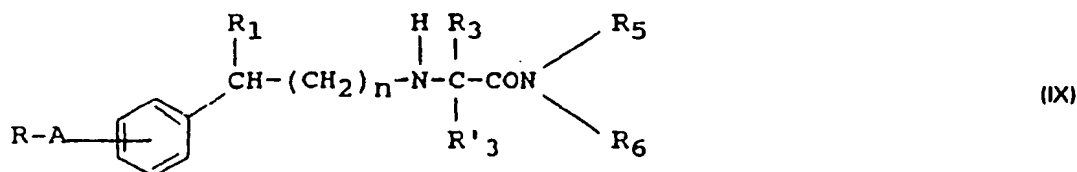


worin R, A, R₁, n und R₂ wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (VIII)



worin W ein Halogenatom ist, und R₅ und R₆ wie oben definiert sind; unter Erhalt einer erfindungsgemäßen Verbindung, bei der R₃ und R'₃ beide Wasserstoff sind; oder

d) Umsetzung einer Verbindung der Formel (IX)



worin R, A, R₁, n, R₃, R'₃, R₅ und R₆ wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (X) oder (XI)



worin W ein Halogenatom ist; R''₈ für C₁-C₄-Alkyl steht und R'''₈ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht, unter Erhalt einer erfindungsgemäßen Verbindung, bei der R₂ für C₁-C₄-Alkyl steht; und, gewünschtenfalls,

Umwandlung einer erfindungsgemäßen Verbindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung und/oder, gewünschtenfalls, Umwandlung einer erfindungsgemäßen Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz und/oder, gewünschtenfalls, Umwandlung eines Salzes in eine freie Verbindung und/oder, gewünschtenfalls, Auftrennung eines Gemisches von Isomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen in die einzigen Isomeren.

Alle der oben angegebenen Verfahren sind Analogieverfahren, und sie können nach in der organischen Chemie gut bekannten Verfahren durchgeführt werden.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel (II) oder (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) ist eine reduktive Aminierungsreaktion, die nach gut bekannten Methoden durchgeführt werden kann. Entsprechend einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, kann sie unter einer Stickstoffatmosphäre, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z. B. einem niederen Alkanol, insbesondere Methanol, oder in Acetonitril, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 40°C, und in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt werden, wobei das am besten geeignete der Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid ist. Gelegentlich können Molekularsiebe zu dem Reaktionsgemisch gegeben werden, um die Reaktion zu erleichtern.

Ein Alkylester einer Verbindung der Formel (V) ist z. B. ein C₁-C₄-Alkylester, wie ein C₁-C₄-Alkylester, und, insbesondere, ein Methyl-, Ethyl- oder Propylester, der unsubstituiert sein kann oder durch einen Phenylring substituiert sein kann, der seinerseits durch eine Nitrogruppe gegebenenfalls substituiert ist.

Vorzugsweise wird ein Alkylester einer Verbindung der Formel (V) verwendet.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) oder eines Alkylesters davon, mit einem Amin der Formel (VI), kann unter Anwendung eines Überschusses desamins, und eventuell in Gegenwart von Wasser oder von einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur kann im Bereich von etwa 20°C bis etwa 100°C liegen.

In einer Verbindung der Formel (VIII) ist W vorzugsweise Brom oder Chlor. Die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z. B. Ethanol, oder in Dimethylformamid, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 40°C bis etwa 140°C und in Gegenwart eines geeigneten Säureakzeptors, z. B. von wasserfreiem Kaliumcarbonat durchgeführt werden.

In einer Verbindung der Formel (X) ist das Halogen W vorzugsweise Iod. Die Alkylierungsreaktion einer Verbindung der Formel (IX) mit einer Verbindung der Formel (X) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, insbesondere Methanol, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 50°C durchgeführt werden.

Die Alkylierungsreaktion einer Verbindung der Formel (IX) mit einem Aldehyd der Formel (XI) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z. B. Methanol, oder Acetonitril in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, wie von Natriumcyanoborhydrid, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 30°C durchgeführt werden.

Eine erfindungsgemäße Verbindung kann, wie oben angegeben, in eine andere erfindungsgemäße Verbindung nach bekannten Methoden umgewandelt werden. Die obige Verfahrensvariante d) kann als Beispiel für eine fakultative Umwandlung einer erfindungsgemäßen Verbindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung angesehen werden.

Auch die fakultative Salzbildung einer Verbindung der Erfindung, sowie die Umwandlung eines Salzes in die freie Verbindung und die Auftrennung eines Gemisches von Isomeren in die einzelnen Isomeren, kann nach herkömmlichen Methoden durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (X) und (XI) sind bekannte Verbindungen, oder sie können nach bekannten Methoden aus bekannten Verbindungen erhalten werden.

So können beispielsweise die Carbonsäuren der Formel (V) und ihre Alkylester nach den Angaben in der GB-A-1 140 748 (Derwent 30027 F) erhalten werden. Eine Säure der Formel (V), bei der n den Wert 0 oder 1 hat, kann auch dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder (III), wie oben definiert, mit einer Verbindung der Formel (XII)



worin R₂, R₃ und R'₃ wie oben definiert sind, umgesetzt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (XII) mit einer Verbindung der Formel (II) oder (III) kann nach der gleichen Verfahrensweise durchgeführt werden, wie sie oben als Verfahrensvariante a) beschrieben wurde. Die Verbindungen der Formel (IX) sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen R₂ für Wasserstoff steht, und sie können durch die hierin beschriebenen Verfahrensvarianten a) und b) erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel (XII) sind bekannte Verbindungen oder können nach bekannten Methoden erhalten werden.

Wenn in den erfindungsgemäßen Verbindungen und in ihren Zwischenprodukten Gruppen vorhanden sind, die geschützt werden müssen, bevor sie den oben angegebenen Reaktionen unterworfen werden, dann können sie nach, in der organischen Chemie gut bekannten, Methoden vor der Umsetzung geschützt werden. Nach der Umsetzung werden dann die Schutzgruppen wieder abgespalten.

Die Zwischenverbindungen, die bei den hierin beschriebenen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden, können entweder in Form eines einzigen Isomeren oder als Gemisch davon vorhanden sein. Vorzugsweise liegen sie in Form eines einzigen Isomeren vor.

Pharmakologie

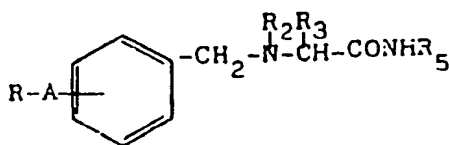
Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ausgewählte Klassen davon, der Formeln (Ia) und (Ib), wie hierin definiert, sind gegenüber dem zentralen Nervensystem (ZNS) aktiv, und sie können in der Therapie beispielsweise als Antiepileptika bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit und als neuroprotektive Mittel bei degenerativen Verfahren, die mit der normalen

Alterung oder mit pathologischen Zuständen einhergehen, wie beispielsweise Gehirnischemie, verwendet werden. Sie können auch als Antidepressiva, Hypnotika und antispastische Mittel eingesetzt werden.

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber dem ZNS wurde auf der Basis von pharmakologischen Methoden, beispielsweise dem Antagonismus von Konvulsionen und Lethalität, induziert durch intravenöse Injektion von Bicuculin in Mäuse (Antiepileptic Drug, D. M. Woodbury et al. eds., 2. Ausgabe, Raven Press, New York, 1982), oder dem Antagonismus von Konvulsionen, induziert in Mäusen durch subkutane Injektion von 3-Mercaptopropionsäure (W. Löscher, Biochem. Pharmacol., 28; 1397-1407, 1979) bestimmt. Demgemäß sind in den folgenden Tabellen 1 und 2 die Dosen, die 50% der Mäuse (d. h. ED₅₀) vor Lethalität und tonischen Konvulsionen, die durch Bicuculin bzw. 3-Mercaptopropionsäure induziert sind, für eine repräsentative Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

Tabelle 1

Antagonismus der Bicuculin-induzierten Lethalität bei Mäusen. Die Wirkstoffe wurden oral 1 h vor dem Bicuculin verabreicht (0,6 mg/kg, i. v.)



Interner Code (FCE)	R-A-	R ₂	R ₃	R ₅	*	ED ₅₀ mg/kg, p. o.
25989	m-Chlorbenzyloxy	H	H	H		190
26312	m-Chlorbenzyloxy	H	CH ₃	H	R	50
26358	Benzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	16
26359	m-Chlorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	29
26502	o-Chlorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	27
26550	Benzyloxy	H	CH ₃	H	S	15
26649	o-Fluorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	12
26650	m-Fluorbenzyloxy	H	CH ₂ OH	CH ₃	S	25
26700	o-Chlorbenzyloxy	H	CH ₃	H	S	17
26723	Benzyl	H	CH ₃	H	S	16
26743	m-Fluorbenzyloxy	H	CH ₃	H	S	29
26749	Benzylamino	H	CH ₃	H	S	9
26762	Benzyl	CH ₃	CH ₃	H	S	54
Valproat						401

* absolute Konfiguration

Tabelle 2

Antagonismus gegenüber durch 3-Mercaptopropionsäure (MPA) induzierte tonische Konvulsionen bei Mäusen; die Arzneimittel wurden oral 1 h vor dem MPA verabreicht (60 mg/kg s. c.)

Interner Code	ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)
FCE 25989	28
FCE 26312	10
FCE 26358	43
FCE 26359	29
FCE 26502	16
FCE 26550	13
Valproat	302

Die in den Tabellen 1 und 2 angegebenen ED₅₀-Werte zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als Antiepileptika sehr aktiv sind. Tatsächlich wurde festgestellt, daß die für die erfindungsgemäßen Verbindungen bestimmten ED₅₀-Werte erheblich höher werden, als diejenigen von Valproat, das ein anerkannt gutes antiepileptisches Arzneimittel ist.

Die internen FCE-Code-Bezeichnungen der Tabellen 1 und 2 bezeichnen die folgenden Verbindungen (in Klammern ist der interne FCE-Code angegeben):

- [25989] 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid;
- [26550] (S)-2-[4-(Benzyloxybenzyl)aminopropionamid];
- [26502] (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26700] (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
- [26650] (S)-2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26749] (S)-2-[4-(Benzylaminobenzyl)aminopropionamid];
- [26743] (S)-2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid;
- [26649] (S)-2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
- [26762] (S)-2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;
- [26359] (S)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;

[26358] (S)-2-(4-Benzoyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid;
 [26312] (R)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid; und
 [26723] (S)-2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch potente Hemmer der Monoaminoxidase (MAO). So wurde beispielsweise bei der Verwendung von Rattenleber-Mitochondrien als Quelle von MAO und 2-Phenylethylamin als Substrat, ein IC_{50} -Wert von 2×10^{-7} M gegenüber MAO-Typ B für die Verbindung FCE 25989 gefunden. Es ist gezeigt worden, daß die Aktivität von Gehirn-MAO B beim Altern sowie bei degenerativen Störungen erhöht wird (vgl. M. Strolin Benedetti und P. Dostert, Biochem. Pharmacol. 38: 555-561, 1988). Es ist auch gezeigt worden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen die Spiegel von Serotonin (5-HT) und seines Haupt-Metaboliten, 5-Hydroxy-indol-3-essigsäure (5-HIAA) in verschiedenen Gehirnbereichen erhöhen. So wurde beispielsweise festgestellt, daß die Verabreichung (200 mg/kg; p.o.) der Verbindung FCE 25989 an Mäuse zu einer Erhöhung von 5-HT (48%) und 5-HIAA (37%) im frontalen Cortex führte. Es ist gezeigt worden, daß die Verabreichung von L-Tryptophan, dem natürlichen Biovorläufer von 5-HT und 5-HIAA bei der Behandlung von Affektstörungen und milder bis mäßiger Schlaflosigkeit wirksam ist (vgl. B. Boman, Aust. New Zealand J Psychiatry 22: 83-97, 1988). Die Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen ist vernachlässigbar, so daß sie sicher in der Therapie verwendet werden können. Die Toxizität wurde wie folgt bestimmt: Mäuse, die 9h lang von Nahrung ausgeschlossen waren, wurden oral mit einer einzigen Verabreichung mit steigenden Dosen behandelt und sodann eingesperrt und normal gefüttert. Die orientierende akute Toxizität (LD_{50}) wurde am 7. Tag nach der Behandlung bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Vielzahl von Dosierungsformen verabreicht werden, und zwar beispielsweise oral, in Form von Tabletten, Kapseln, Zucker- oder filmbeschichteten Tabletten, flüssigen Lösungen; rektal, in Form von Suppositorien; parenteral, z.B. durch intramuskuläre oder durch intravenöse Injektion oder Infusion.

Das therapeutische Verabreichungsmuster für die verschiedenen klinischen Syndrome muß an den Pathologie-Typ angepaßt werden, wobei wie üblich auch der Verabreichungsweg, die Form, in der die Verbindung verabreicht wird und das Alter, das Gewicht und der Zustand des Patienten berücksichtigt wird.

Der orale Weg wird im allgemeinen für alle Zustände, die solche Verbindungen erfordern, bevorzugt. In Notsituationen wird die intravenöse Injektion bevorzugt.

Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen oral mit Dosen im Bereich von etwa 50 bis etwa 1500 mg/Tag verabreicht werden. Naturgemäß können diese Dosis-Muster angepaßt werden, um eine optimale therapeutische Antwort zu erhalten.

Die Natur der pharmazeutischen Präparate, die die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln enthalten, hängt naturgemäß vom gewünschten Verabreichungsweg ab. Die Präparate können herkömmlicherweise unter Verwendung der üblichen Bestandteile formuliert werden. So können, beispielsweise, die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen von Tabletten, Pillen, Gelatine-Kapseln, Sirups, Tropfen oder Suppositorien, verabreicht werden.

Für die orale Verabreichung sind die, die erfindungsgemäßen Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen Präparate vorzugsweise Tabletten, Pillen oder Gelatine-Kapseln, die den Wirkstoff, zusammen mit Verdünnungsmitteln, wie Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose; Gleitmittel, wie Kieselsäure, Talk, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykole enthalten. Sie können auch Bindemittel, wie Stärken, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Gummiarabicum, Tragantgummi, Polyvinylpyrrolidon; Sprengmittel, wie Stärken, Alginsäure, Alginat, Natriumstärke-glykolat; schäumende Gemische; Farbstoffe; Süßstoffe; Befeuchtungsmittel, wie Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate; und, im allgemeinen, nicht-toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, enthalten. Solche pharmazeutischen Zubereitungen können in bekannter Weise, beispielsweise, durch Mischen, Granulieren, Tablettieren, Beschichten mit Zucker, oder durch Film-Beschichten hergestellt werden.

Die flüssigen Dispersionen für die orale Verabreichung können z.B. Sirups, Emulsionen und Suspensionen sein. Die Sirups können als Träger z.B. Saccharose oder Saccharose mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten. Die Suspensionen und die Emulsionen können als Träger z.B. einen Naturgummi, Agar, Natriumalginat, Pectin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, oder Polyvinylalkohol enthalten. Die Suspensionen oder Lösungen für die intramuskuläre Injektion können, zusammen mit dem Wirkstoff, einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z.B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, z.B. Propylenglykol, und, gewünschtenfalls, eine geeignete Menge von Lidocainhydrochlorid enthalten. Die Lösungen für die intravenöse Injektion oder Infusion können als Träger, beispielsweise, steriles Wasser enthalten, oder sie können vorzugsweise in Form von sterilen wäßrigen isotonischen Kochsalzlösungen vorliegen. Die Suppositorien können, zusammen mit dem Wirkstoff, einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z.B. Kakaobutter, Polyethylenglykol, ein Polyoxyethylensorbitan-fettsäureesternetzmittel oder Lecithin enthalten. Gegenstand der Erfindung ist daher weiterhin ein pharmazeutisches Präparat, das gekennzeichnet dadurch ist, daß es als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib), wie oben definiert, zusammen mit einem geeigneten Träger und/oder Verdünnungsmittel enthält.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Beispiel 1

22,4g (0,203 mol) Glycinamid-hydrochlorid werden in 1000ml trockenem Methanol suspendiert und mit 10,2g (0,162 mol) Natriumcyano-borhydrid unter Rühren unter Stickstoff versetzt. Nach Auflösen des Gemisches werden 50g (0,203 mol) von 3-Chlorbenzylaldehyd in einem einzigen Teil zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8h lang bei Raumtemperatur gerührt und sodann 16h lang stehengelassen. Die Lösung wird filtriert und eingedampft, mit Wasser aufgenommen und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der rohe Rückstand auf Silicagel chromatographiert (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol/conc. NH_4OH ; 97/3/0,3), wodurch 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid erhalten wird, das durch Umsetzung mit der stoichiometrischen Menge von gasförmiger HCl in Ethanol in sein Hydrochlorid umgewandelt wird (32,1g, 46,3%, Fp.: 225-230°C). In analoger Weise können, ausgehend von dem entsprechenden Aldehyd oder Keton und dem geeigneten α -Aminoamid und, wenn es der Fall ist, einem geeigneten sauren Mittel, die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(4-Benzyloxybenzyl)aminoacetamid, Hydrochlorid, Fp.: 250°C;
 [4-(3-Chlorbenzyloxy)- α -methyl-benzyl]aminoacetamid, Hydrochlorid, Fp.: 199,5–202°C;
 (R)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-propionamid, Fp.: 110–110,5°C;
 (S)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-propionamid, Fp.: 111–113°C;
 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylacetamid, Hydrochlorid, Fp.: 226–228°C;
 (S)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid, Hydrochlorid, Fp.: 176,5–178,5°C;
 (S)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Fp.: 128–130°C;
 (S)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Fp.: 198,5°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-N-methylpropionamid, Fp.: 189–191,5°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Fp.: 102–104°C;
 (R)-2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Hydrochlorid, Fp.: 198,5–200°C;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Fp.: 100–103°C;
 (S)-2-[4-(3-Methoxybenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Fp.: 83–87°C;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Fp.: 131–134°C;
 (S)-2-[4-(4-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Fp.: 139–141°C;
 1-[(4-Benzyloxybenzyl)amino]cyclopentan-1-N-methylcarboxamid, Hydrochlorid, Fp.: 218–221°C;
 2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-N-methylacetamid, Hydrochlorid, Fp.: 238–242°C
 1-[(4-Benzyloxybenzyl)amino]cyclopropan-1-N-methylcarboxamid, Hydrochlorid, Fp.: 194–200 (Zers.) °C;
 1-[(4-Benzyloxybenzyl)amino]cyclopentan-1-carboxamid, Hydrochlorid, Fp.: 229–234°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)aminopropionamid, Fp.: 229–232°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-methyl-N-methylbutanamid, Hydrochlorid, Fp.: 160–163°C;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-methyl-N-methylbutanamid, Hydrochlorid, Fp.: 161–165°C;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-phenyl-N-methylpropionamid, Fp.: 222,5–227,5°C;
 1-[(4-Benzyloxybenzyl)amino]cyclopropan-1-carboxamid, Methansulfonat, Fp.: 219–228 (Zers.) °C;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)aminopropionamid, Hydrochlorid, Fp.: 228–231°C;
 (2R, 3S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methyl-butanamid, Hydrochlorid, Fp.: 187,5–191°C;
 (2S, 3R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N-methyl-butanamid, Hydrochlorid, Fp.: 187–191°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-4-methyl-N-methylpentanamid, Hydrochlorid, Fp.: 141–144°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-propionamid, Fp.: 128,5–130°C;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-propionamid, Fp.: 117–122°C;
 (S)-2-[4-(2-Methylbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Methansulfonat, Fp.: 170–172°C;
 (S)-2-[4-(3-Methylbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Methansulfonat, Fp.: 80–82°C (Wasser 0,57%);
 (S)-2-[4-(3-Trifluor-methylbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 120,5–124°C;
 (S)-2-[4-(2-Trifluor-methylbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 60–70°C (Wasser 1,39%);
 (S)-2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 137–140°C;
 (S)-2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 135–138°C;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 219–220°C;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 80–90 (Wasser 1,21%) °C;
 (R)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 130–134°C;
 (R)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 218–221°C;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)amino-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 134,5–138,5°C;
 (S)-2-(4-Phenylbenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 210–213°C;
 (S)-2-(4-Phenylbenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 112–116°C;
 (S)-2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 182–185°C;
 (S)-2-[4-(2-Phenylethyl)benzyl]aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 235–238°C;
 (S)-2-(4-Benzylbenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 126–128°C;
 (S)-2-(4-Phenylethylbenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 178–181°C;
 (S)-2-(4-Benzylthiobenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 250°C;
 (S)-2-(4-Benzylthiobenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 151–155°C;
 (S)-2-(4-Phenylethylbenzyl)amino-3-hydroxy-N-methyl-propionamid, Methansulfonat, Fp.: 143–148°C;
 (S)-2-[4-(2-Phenylethyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 108–110°C;
 (S)-2-(4-Phenylloxymethylbenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat, Fp.: 212–217°C;
 (S)-2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Fp.: 237–241°C;
 (S)-2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Fp.: 208–212°C;
 (S)-(+)-2-(4-Phenylloxymethylbenzyl)amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat, Fp.: 125–128°C;
 (S)-2-(4-Benzylaminobenzyloxy)- α -methyl-benzyl]aminopropionamid, Dihydrochlorid, Fp.: 193–195°C;
 (S)-2-(4-Benzylaminobenzyloxy)- α -methyl-benzyl]aminopropionamid, Dihydrochlorid, Fp.: 173°C;
 (S)-2-(4-Benzyloxyphenetyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxyphenetyl]aminopropionamid, Methansulfonat;
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)- α -methyl-benzyl]aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(3-Phenylpropyl)oxybenzyl]aminopropionamid, Methansulfonat;
 2-[(4-Benzyl)- α -methyl-benzyl]aminopropionamid, Methansulfonat;
 (R)-2-(4-Benzyloxybenzyl)aminobutanamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-Benzyloxybenzyl)aminobutanamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(2-Benzyloxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(3-Benzyloxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-Cyclohexylmethylaminobenzyloxy)aminopropionamid, Dihydrochlorid;
 (S)-2-(4-Cyclopropylmethylaminobenzyloxy)aminopropionamid, Dihydrochlorid;

(S)-2-(4-Phenylaminomethylbenzyl)aminopropionamid, Dihydrochlorid;
 (S)-2-(4-Benzylaminomethylbenzyl)aminopropionamid, Dihydrochlorid;
 (S)-2-(4-(3-Furfuryl)oxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-(2-Furfuryl)oxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-(3-Pyridyl)methyloxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-(2-Pyridyl)methyloxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-(4-Pyridyl)methyloxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-(4-(3-Thenyl)oxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat; und
 (S)-2-(4-(2-Thenyl)oxybenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat.

Beispiel 2

0,8 g (0,00298 mol) (S)-(+)-2-(4-Benzylbenzyl)-aminopropionamid werden in 45 ml Acetonitril unter einem Stickstoffstrom aufgelöst. Zu diesem Gemisch werden 2,98 ml (0,0149 mol) 37%iger Formaldehyd und 0,27 g (0,00432 mol) Natriumcyanoborhydrid bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 40 min. wird Eisessig bis zur Neutralität der Lösung zugegeben. Das Gemisch wird zur Trockene eingedampft und mit 40 ml 2 N KOH versetzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Waschen mit N/2 KOH und sodann mit Wasser und Kochsalzlösung, wird die Lösung auf Na_2SO_4 getrocknet, sodann filtriert und eingedampft, wodurch ein rohes Öl erhalten wird, das auf Silicagel chromatographiert wird (Elutionsmittel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_4\text{OH}$; 200/3/0,2). Auf diese Weise werden 0,58 g (69%) eines farblosen Öls erhalten. Das Produkt wird in Methanol aufgelöst und mit einer äquimolaren Menge Oxalsäure umgesetzt, wodurch weiße Kristalle von (S)-2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid, Oxalat (Fp.: 58–64°C) erhalten werden. In analoger Weise können, ausgehend von dem entsprechenden sekundären Amin, die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(R)-2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Fp.: 73–77°C;
 (S)-2-[N-(4-Phenylmethoxymethylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;
 (S)-2-[N-(4-Benzylethylbenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;
 (S)-2-[N-(4-Benzylbenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid;
 (S)-2-[N-(4-Benzylthiobenzyl)-N-methyl]aminopropionamid;
 (S)-2-[N-(4-Benzylaminobenzyl)-N-methyl]aminopropionamid; (NMR: δ (CDCl_3): 1,05 (d, 3H, Me) 2,02 (s, 3H, N-Me) 3,55 (q, 1H, CH-CONH2) 4,20 (s, 2H, ArCH_2NMe) 4,28 (s, 2H, ArCH_2NHAr) 6,55–7,30 (m, 11H, arom. + CONH2);
 (S)-2-[N-(4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[N-(4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[N-(4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[N-(4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]aminopropionamid, Methansulfonat; und
 (S)-2-[N-(4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]amino propionamid, Methansulfonat.

Beispiel 3

33,5 g (0,149 mol) N-Benzyliden-tyramin werden zu einem Gemisch von 4,45 g (0,193 mol) Natrium in 400 ml wasserfreiem Ethanol gegeben. Nach dem Abkühlen auf 0–5°C wird eine Lösung von 3-Chlorbenzylchlorid (28,8 g; 0,193 mol) in trockenem Ethanol (150 ml) zugegeben. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird 6 h lang am Rückfluß gekocht. Das heiße Gemisch wird filtriert, und die Lösung wird zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird mit 10%iger HCl (170 ml) aufgenommen und 1 h lang auf 70–75°C erhitzt. Der weiße feste Niederschlag wird filtriert und mit n-Hexan gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethanol werden 31 g 4-(3-Chlorbenzyl)oxyphenethylamin-Hydrochlorid erhalten. Fp.: 195–200 (Zers.). Zu diesem Gemisch werden 9,7 g (0,104 mol) Chloracetamid und 28,8 g (0,208 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben. Nach Erhitzen zum Rückfluß wird weitere 40 h lang gerührt. Das heiße Gemisch wird filtriert, sodann zur Trockene eingedampft, und der rohe Rückstand wird auf Silicagel chromatographiert (Elutionsmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,3). Die erhaltene freie Verbindung (20,2 g; 60,7%) wird mit fälschlicher HCl in Ethanol behandelt, wodurch eine quantitative Ausbeute des entsprechenden 4-(3-Chlorbenzyl)-oxyphenethylaminoacetamid-Hydrochlorids, Fp.: 248–251°C erhalten wird. In analoger Weise kann, ausgehend von dem entsprechenden primären Amin die folgende Verbindung erhalten werden: 4-(3-Chlorbenzyl)- α -methyl-benzylaminoacetamid, Hydrochlorid, Fp.: 199,5–202°C;
 2-[(4-Benzylphenylethyl)amino]acetamid; und
 2-[2-(4-Benzylamino)phenylethyl]aminoacetamid;

Beispiel 4

7,07 g (0,066 mol) Glycineethylester – Hydrochlorid werden in 200 ml trockenem Methanol verdünnt und mit 3,32 g (0,053 mol) Natriumcyanoborhydrid unter Rühren unter Stickstoff versetzt. Zu dieser Lösung werden 15 g (0,0608 mol) 3-Chlorbenzylaldehyd in einer einzigen Portion zugegeben. Es wird 18 h lang bei Raumtemperatur weitergerührt, und das Gemisch wird zur Trockene eingedampft. Der rohe Rückstand wird auf Silicagel chromatographiert (Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat; 60/40). Es werden 6,8 g (34%) 4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzylaminoessigsäure-Ethylester erhalten (Fp.: 114–115°C als Hydrochlorid). 3 g (0,0090 mol) des obigen Esters (freie Base) werden in 70 ml Dimethylamin bei 60°C 7 h lang erhitzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, sodann eingedampft, und der Rückstand wird auf Silicagel gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol/30% NH_4OH ; 95/5/0,5). Auf diese Weise werden 0,7 g (23%) 4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzylamino-N,N-dimethylacetamid-Hydrochlorid (Fp.: 120–125°C) erhalten. In analoger Weise können, ausgehend von den entsprechenden Ethylestern, die folgenden Verbindungen erhalten werden:

2-(4-Benzoyloxybenzyl)amino-N,N-dimethylacetamid;
 2-(4-Benzoyloxybenzyl)amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid;
 2-(4-Benzylbenzyl)amino-N,N-dimethylacetamid;
 2-(4-Benzylaminobenzyl)amino-N,N-dimethylacetamid;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(2-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(3-Fluorbenzyl)oxybenzyl]amino-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat;
 (S)-2-[4-(2-Chlorbenzyl)oxybenzyl]amino-3-hydroxy-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat; und
 (S)-2-(4-Benzoyloxybenzyl)amino-N,N-dimethylpropionamid, Methansulfonat.

Beispiel 5

8 g (0,028 mol) [4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]-aminoacetamid werden in Methanol (100 ml) aufgelöst, und zu der Lösung werden 3,6 g (0,026 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben. Methyljodid (3 ml; 0,050 mol) wird in das Gemisch eingetropft, und dieses wird 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und sodann zur Trockene eingedampft. Der rohe Rückstand wird auf Silicagel chromatographiert (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol: 95/5).

Auf diese Weise werden 4,25 g (51,3%) 2-[N-(4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]aminoacetamid erhalten (Fp.: 108–111°C). In analoger Weise können die folgenden Verbindungen erhalten und, erforderlichenfalls, mit einem geeigneten sauren Mittel in das Salz umgewandelt werden:

(S)-2-[N-(4-Benzoyloxybenzyl)-N-methyl]amino-N-methylpropionamid; Fp.: 80–82,5°C;
 (S)-2-[N-(4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid, Fumarat, Fp.: 87,5–95°C (Zers.);
 (S)-2-[N-(4-Benzoyloxybenzyl)-N-methyl]amino-3-hydroxy-N-methylpropionamid; Fp.: 75–78°C;
 (S)-2-[N-(4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]amino-N-methylpropionamid, Oxalat, Fp.: 75–85°C (1,54 % Wasser);
 (S)-N-[(4-Benzoyloxybenzyl)-N-methyl]aminopropionamid, Fp.: 102–104°C; und
 (S)-2-[N-(4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl)-N-methyl]aminopropionamid, Fp.: 81–84°C.

Beispiel 6

Tabletten, jeweils mit einem Gewicht von 300 mg und einem Gehalt an 100 mg des Wirkstoffs, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzungen: (für 5000 Tabletten)

[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid-Hydrochlorid	500 g
Lactose	710 g
Maisstärke	237,5 g
Talkpulver	37,5 g
Magnesiumstearat	15 g

Das 2-[4-(3-Chlorbenzyl)oxybenzyl]aminoacetamid-Hydrochlorid, die Lactose und die Hälfte der Maisstärke werden vermischt. Das Gemisch wird sodann durch ein Sieb mit 0,5-mm-Öffnungen hindurchgepreßt. Die Maisstärke (18 g) wird in warmem Wasser (180 ml) suspendiert.

Die resultierende Paste wird zur Granulation des Pulvers verwendet. Die Körner werden getrocknet, auf einem Sieb mit einer Siebgröße von 1,4 mm zerrieben, und sodann wird die restliche Menge an Stärke, Talk und Magnesiumstearat zugesetzt. Das Ganze wird sorgfältig gemischt und zu Tabletten verarbeitet.

Beispiel 7

Tabletten, jeweils mit einem Gewicht von 300 mg und einem Wirkstoffgehalt von 100 mg, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzungen: (für 500 Tabletten)

(S)-2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat	500 g
Lactose	710 g
Maisstärke	237,5 g
Talkpulver	37,5 g
Magnesiumstearat	15 g

Das (S)-2-(4-Benzylbenzyl)aminopropionamid, Methansulfonat, die Lactose und die Hälfte der Maisstärke werden gemischt. Das Gemisch wird sodann durch ein Sieb mit 0,5-mm-Öffnungen gepreßt. Die Maisstärke (18 g) wird in warmem Wasser (180 ml) suspendiert.

Die resultierende Paste wird zur Granulierung des Pulvers verwendet. Die Körner werden getrocknet, auf einem Sieb mit einer Siebgröße von 1,4 mm zerrieben und sodann mit der restlichen Menge von Stärke, Talk und Magnesiumstearat versetzt. Das Ganze wird sorgfältig gemischt und zu Tabletten verarbeitet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)